

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

Microcefalia y virus del Zika: posible relación

Egilea /Autor:
Lorea Usubiaga García
Zuzendaria / Director/a:
Leire Reguero Acebal

© 2017, Lorea Usubiaga García

Leioa, 2016ko martxoaren 20a / Leioa, 20 de marzo de 2016

Jarri hau GRALaren lehen orri gisa. / Incluir como primera página de la memoria del TFG.

INDICE

1. Introducción.....	1
1.1. El virus del Zika.....	1
1.1.1. Virología.....	1
1.1.2. Transmisión de la infección.....	1
1.1.3. Enfermedad por ZIKV.....	2
1.1.4. Tratamiento.....	3
1.2. Epidemiología e importancia del ZIKV.....	3
1.3. La microcefalia.....	4
1.3.1. Definición.....	4
1.3.2. Epidemiología.....	4
1.3.3. Etiología.....	5
1.3.4. Clínica.....	5
1.3.5. Diagnóstico y tratamiento.....	5
2. Objetivos.....	7
2.1. Objetivo principal.....	7
2.2. Objetivos secundarios.....	7
3. Material y métodos.....	8
3.1. Diseño.....	8
3.2. Estrategia de búsqueda.....	8

3.2.1. Fuentes de información.....	8
3.2.2. Términos de búsqueda.....	8
3.3. Criterios de inclusión y exclusión.....	8
3.4. Extracción de datos.....	9
3.5. Análisis de los datos.....	9
4. Resultados.....	11
4.1. Posibles mecanismos moleculares tras la microcefalia asociada a infección congénita por ZIKV.....	11
4.2. Alteraciones intracraneales asociadas a infección congénita por ZIKV objetivadas mediante técnicas de neuroimagen.....	12
4.3. Estudios sobre la posible asociación entre la infección congénita por ZIKV y la microcefalia.....	13
4.4. Otras alteraciones congénitas relacionadas con la infección por ZIKV.....	16
5. Discusión.....	18
6. Conclusiones.....	21

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EL VIRUS DEL ZIKA

1.1.1. Virología

El virus del Zika (ZIKV) es un virus perteneciente a la familia *Flaviviridae* del que se han identificado dos linajes principales (el Asiático y el Africano). Los virus de esta familia se caracterizan por presentar una envuelta esférica de aproximadamente 50nm de diámetro, con proteínas de superficie dispuestas en una simetría icosaédrica similar.

Contienen un genoma lineal no segmentado de ARN monocatenario con sentido positivo (similar al ARN mensajero), compuesto de un único marco de lectura abierta a través del cual se codifica una cadena poliproteica que es dividida para generar todas las proteínas virales.

La familia *Flaviviridae* contiene 3 géneros (Pestivirus, Hepacivirus y Flavivirus) y el ZIKV pertenece a este último, al igual que otros como el virus de la fiebre amarilla, el virus del Nilo Occidental y el virus del dengue. Los virus pertenecientes a este género son conocidos como arbovirus ya que se transmiten por artrópodos (garrapatas y mosquitos principalmente).^{1,2}

1.1.2. Transmisión de la infección

ZIKV es transmitido a través de las picaduras de los mosquitos del género *Aedes* infectados (principalmente *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*) en regiones de clima tropical, habiéndose observado transmisión local del virus en África, todo el continente Americano, Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental. Estos mosquitos suelen picar durante el día, sobre todo al amanecer y al anochecer.

Actualmente existen en la naturaleza un ciclo selvático, en el que los primates no humanos actúan como reservorio, y uno urbano, en donde el hombre actúa como huésped amplificador.

Otras vías de transmisión conocidas son la vía sexual, la lactancia materna, la transfusión de hemoderivados y la transmisión vertical a partir de madres infectadas.

Hasta el momento el virus ha sido aislado en diferentes líquidos corporales como la sangre, la orina, el líquido amniótico, el semen, la saliva y el líquido cefalorraquídeo (LCR).³⁻⁵

1.1.3. Enfermedad por ZIKV

Los principales síndromes asociados a infecciones por flavivirus son enfermedades febriles inespecíficas que pueden acompañarse de rash, fiebres hemorrágicas y enfermedades neurológicas.¹

La enfermedad por ZIKV se manifiesta generalmente de forma asintomática o con síntomas leves (fiebre, erupciones cutáneas, conjuntivitis, artralgias y mialgias, malestar general, cefaleas) que persisten entre 2 y 7 días y aparecen pocos días después de la picadura de un mosquito infectado (el periodo de incubación habitual es de entre 3 y 12 días, con un máximo de 15 días).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido unas definiciones con el fin de normalizar a nivel mundial la clasificación y notificación de los casos de enfermedad por ZIKV:

Caso sospechoso: paciente que presente exantema y/o fiebre y al menos uno de los signos o síntomas siguientes: artralgias; o bien artritis; o bien conjuntivitis (no purulenta/hiperémica).

Caso probable: paciente que cumpla los criterios de caso sospechoso y presente también anticuerpos IgM anti-ZIKV (sin signos de infección por otros flavivirus) y un vínculo epidemiológico (contacto con un caso confirmado o antecedentes de residencia o viaje a una zona con transmisión local del virus del Zika en las 2 semanas anteriores a la aparición de los síntomas).

Caso confirmado: paciente con confirmación de laboratorio de infección reciente por el virus de Zika, es decir, presencia de: ARN o antígeno del virus de Zika en muestras de suero o de otro tipo (por ejemplo, saliva, tejidos, orina o sangre); o bien anticuerpos IgM anti-ZIKV positivos y prueba de neutralización por reducción de placa (PRNT90) para ZIKV a títulos ≥ 20 , y cuatro o más veces mayores que para otros flavivirus; y exclusión de otros flavivirus.^{3,5}

1.1.4. Tratamiento

Debido a la levedad de la enfermedad es suficiente con un tratamiento sintomático (analgésicos, antipiréticos, hidratación y reposo).

A pesar de estar en proceso de investigación todavía no existe vacuna, por lo que la protección contra las picaduras de mosquitos es fundamental para prevenir la enfermedad por el ZIKV. La OMS recomienda adoptar las siguientes medidas:⁵

- Llevar ropa clara que cubra la mayor parte posible del cuerpo.
- Utilizar repelentes de insectos que contengan DEET (dietiltoluamida), IR 3535 (3-[N-butil-N-acetil]-aminopropionato de etilo) o KBR3023 (también conocido como icaridina o picaridina). Los repelentes se pueden aplicar sobre la piel expuesta o sobre la ropa.
- Poner barreras físicas en puertas y ventanas (pantallas, mallas o redes impregnadas de insecticida), o cerrar puertas y ventanas.
- Dormir con mosquiteras, especialmente durante el día, que es cuando los mosquitos del género *Aedes* son más activos.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA E IMPORTANCIA DEL ZIKV

El virus del Zika fue identificado por primera vez en el año 1947 en Uganda, en el bosque Zika, habiéndose registrado desde entonces algunos casos esporádicos, en su mayoría asintomáticos.

En el año 2007 se registró el brote de una enfermedad febril caracterizada por rash, artralgias y conjuntivitis en la isla de Yap (Océano Pacífico), que posteriormente sería identificado como el primer brote de Zika.

A este brote le siguieron otros como el de la Polinesia Francesa en el año 2013, en el que se identificó también un aumento en la incidencia de casos del síndrome de Guillain-Barré.

En el año 2015 comenzó la transmisión a gran escala del ZIKV en el norte de Brasil, obteniéndose confirmación de circulación del ZIKV mediante pruebas de laboratorio en Abril del mismo año. Además de evidenciarse un aumento de enfermedades

febriles y del síndrome de Guillain-Barré, en octubre se registró también un aumento significativo en la incidencia de microcefalia entre los recién nacidos.

A pesar de la falta de certeza en aquellos momentos, el acúmulo de evidencia científica a favor de la relación de causalidad entre el ZIKV y la microcefalia llevó a la OMS a emitir un comunicado que catalogó el problema como una “Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional” en febrero de 2016.^{1,4}

Según el informe del 20/01/2017 de la OMS⁶, 76 países y territorios han reportado evidencia de transmisión del virus del Zika desde 2007 (70 a partir del 2015) y 29 han reportado microcefalia y otras malformaciones del Sistema Nervioso Central (SNC) potencialmente asociadas con la infección por ZIKV.

1.3. LA MICROCEFALIA

1.3.1. Definición

La microcefalia es una malformación neonatal caracterizada por presentar un perímetro craneal muy inferior* al de otros niños de la misma edad y sexo, pudiendo ser desde leve hasta severa. Además puede acompañarse de una hipogenesia cerebral, dando lugar a problemas del desarrollo.⁵

*El 7 de diciembre de 2015 el Ministerio de Salud revisó la definición de caso de microcefalia en recién nacidos y redujo de ≤ 33 cm a ≤ 32 cm el perímetro craneal para considerar a un caso como sospechoso. Los recién nacidos con perímetros craneales entre 32 y 33 cm serán objeto de un estrecho seguimiento⁷. En algunos estudios se utiliza como referencia un perímetro cefálico ≥ 2 desviaciones estándar por debajo de la media para el sexo y la edad gestacional al nacimiento.⁸

1.3.2. Epidemiología

Las estimaciones de su incidencia son muy variables debido a las diferencias entre las definiciones y las poblaciones, pero se trata de una patología que ha sido muy poco frecuente hasta que se ha visto incrementada en algunos de los países afectados por la epidemia del ZIKV.⁵

Para hacernos una idea, la prevalencia en Brasil era de aproximadamente 0.5 por cada 10 000 nacimientos vivos, hasta el año 2015 donde empezó a notificarse un incremento de casos.⁸

1.3.3. Etiología

La microcefalia puede resultar de múltiples causas:

- Infecciones intrauterinas: toxoplasmosis, citomegalovirus (CMV), rubéola, herpes, sífilis, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- Exposición de la madre a productos tóxicos: radiación, metales pesados, drogas, alcohol, tabaco, tóxicos ambientales, etc.
- Anomalías genéticas.
- Malnutrición grave durante la vida fetal.
- Cierre prematuro de las suturas (craneosinostosis).
- Algunos trastornos metabólicos.^{5,9}

1.3.4. Clínica

La microcefalia puede dar lugar a manifestaciones clínicas muy variadas:

- Epilepsia, convulsiones.
- Déficit motor: problemas con el movimiento y para mantener el equilibrio corporal.
- Parálisis cerebral.
- Discapacidad intelectual: disminución de la capacidad para aprender y funcionar en la vida diaria, comunicarse, etc.
- Pérdida de audición y problemas visuales.
- Dificultad para alimentarse: problemas para tragar, etc.

Cuanto más severa es la microcefalia, mayores serán las manifestaciones clínicas, pudiendo provocar la muerte en casos de microcefalia grave. Aun así, existe también la posibilidad de que algunos niños se desarrollen con total normalidad.^{5, 10}

1.3.5. Diagnóstico y tratamiento

A pesar de que la ecografía en el tercer trimestre o finales del segundo pueden diagnosticarla a veces, no existe ningún test de diagnóstico prenatal que lo haga con certeza, ni tampoco tratamiento curativo alguno.

Debido a que la microcefalia puede variar de leve a grave, las opciones de tratamiento varían también. Los bebés con microcefalia leve necesitarán chequeos rutinarios para vigilar su crecimiento y desarrollo. En los casos graves los tratamientos irán dirigidos a mejorar los síntomas que presente el bebé, en la medida de lo posible.

Además, los servicios de intervención temprana ayudan a los bebés con microcefalia a mejorar y maximizar sus capacidades físicas e intelectuales, mediante terapias del habla, terapia ocupacional y física.^{5,9,10}

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Averiguar si existe suficiente evidencia científica para establecer una relación de causalidad entre la infección por el virus del Zika durante la gestación y la aparición de microcefalia en los recién nacidos.

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Cuantificar el nivel de asociación entre la infección por ZIKV durante la gestación y la microcefalia.

Discernir en qué trimestre del embarazo hay mayor riesgo de teratogenicidad.

Entender el mecanismo fisiopatológico por el que se desencadena la microcefalia a partir de la infección por ZIKV.

Averiguar si la infección en el feto provoca otras alteraciones además de la microcefalia.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO

Se ha realizado una revisión sistemática del material científico disponible sobre la posible relación entre el virus del Zika y la microcefalia. Este material consiste en artículos científicos, revisiones sistemáticas y estudios científicos.

3.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

3.2.1. Fuentes de información

Se ha utilizado la página web de la OMS para buscar información general sobre el virus del Zika y la microcefalia.

Para encontrar evidencia científica sobre la posible relación entre la infección por el virus del Zika y la microcefalia se han utilizado los motores de búsqueda Pubmed y Cochrane Library Plus.

El motor de búsqueda Pubmed da acceso a la base de datos Medline de citaciones y resúmenes de artículos de Investigación Biomédica. Es ofrecido por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos y contiene alrededor de 4800 revistas publicadas en Estados Unidos y en más de 70 países de todo el mundo.

La Biblioteca Cochrane recoge bases de datos sobre ensayos clínicos controlados en medicina y otras áreas de la salud. Es una publicación electrónica que se actualiza cada tres meses. Cochrane Library Plus es la versión en español, sólo puede consultarse en Internet y es de acceso gratuito desde España.

3.2.2. Términos de búsqueda

En primer lugar, se ha buscado en Pubmed “Zika virus” sin utilizar filtros, para leer y obtener una visión general del tema, antes de centrarnos en los objetivos de esta revisión. El algoritmo de búsqueda utilizado ha sido el siguiente: "zika virus"[MeSH Terms] OR ("zika"[All Fields] AND "virus"[All Fields]) OR "zika virus"[All Fields]. En este proceso de lectura se han elegido 4 artículos potencialmente útiles para este trabajo.

Después, en el buscador de Pubmed se ha introducido “Zika virus and microcephaly” obteniéndose un total de 550 artículos mediante el siguiente algoritmo de búsqueda: "zika virus"[MeSH Terms] OR ("zika"[All Fields] AND "virus"[All Fields]) OR "zika virus"[All Fields]) AND ("microcephaly"[MeSH Terms] OR "microcephaly"[All Fields]. Se han utilizado los filtros “Free full text”, “5 years” y “Humans”, reduciéndose el número de artículos a 74.

En Cochrane Library Plus se ha tecleado “Virus del Zika y microcefalia” sin obtener ningún resultado, por lo que se ha vuelto a intentar con “Zika y microcefalia” encontrándose un único artículo.

Por último, para encontrar información sobre otras manifestaciones de la infección congénita por ZIKV, se ha introducido “congenital Zika syndrome” en Pubmed mediante el siguiente algoritmo de búsqueda: "congenital"[Subheading] OR "congenital"[All Fields]) AND ("zika virus"[MeSH Terms] OR ("zika"[All Fields] AND "virus"[All Fields]) OR "zika virus"[All Fields] OR "zika"[All Fields] OR "zika virus infection"[MeSH Terms] OR ("zika"[All Fields] AND "virus"[All Fields] AND "infection"[All Fields]) OR "zika virus infection"[All Fields]) AND ("syndrome"[MeSH Terms] OR "syndrome"[All Fields]. Se han utilizado de nuevo los filtros “Free full text”, “5 years” y “Humans” encontrándose 12 artículos

3.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

El criterio de inclusión utilizado ha sido que el tema principal de los artículos, estudios y revisiones se base en la existencia o no de relación entre la infección por ZIKV y la microcefalia, o trate sobre las alteraciones congénitas generadas por infección por ZIKV en la mujer embarazada.

El principal criterio de exclusión ha sido que los artículos no incluyan una conclusión clara sobre la relación entre el ZIKV y la microcefalia. Se han excluido también los reportes de casos y artículos con información redundante por basarse muchos de ellos en las mismas series de casos y estudios originales.

3.4. EXTRACCIÓN DE DATOS

Después de leer los títulos y/o resúmenes de los 90 (4+74+1+11) artículos encontrados, se han descartado 62 que no son relevantes para el objetivo de esta revisión, quedándonos con 28 que cumplen con el criterio de inclusión. Estos han sido leídos en profundidad y se han analizado además sus referencias bibliográficas, encontrándose un artículo más a utilizar en esta revisión.

Se han aplicado los criterios de exclusión a esos 29 artículos quedándonos finalmente con un total de 8 estudios, 3 revisiones y 3 artículos científicos.

3.5. ANÁLISIS DE LOS DATOS

Del conjunto de estudios y revisiones analizados se extrajeron las principales conclusiones y los hallazgos capaces de explicar la relación existente entre la infección por el virus del Zika en la mujer embarazada y la microcefalia u otras alteraciones congénitas en el recién nacido.

Dicha información ha sido reflejada en el apartado “resultados” de esta revisión, que se ha estructurado en cuatro subapartados:

El primero trata de explicar los mecanismos moleculares que podrían encontrarse tras la microcefalia asociada a infección congénita por ZIKV.

En el segundo apartado se describen los hallazgos intracraneales más comunes en niños que han sufrido infección congénita por ZIKV, visualizados mediante técnicas de neuroimagen.

En el tercero se exponen los resultados de cinco estudios realizados en distintas regiones, una tabla-resumen que los agrupa y las conclusiones de dos revisiones basadas, entre otros, en los criterios de causalidad de Bradford Hill.

Por último se añade un apartado donde se explican otras alteraciones distintas de la microcefalia que han sido observadas en recién nacidos afectados por infección congénita por ZIKV.

4. RESULTADOS

4.1. Posibles mecanismos moleculares tras la microcefalia asociada a infección congénita por ZIKV

En el año 1952 Dick et al. demostraron el tropismo del virus del Zika por el tejido cerebral en un estudio en el que utilizaron ratones infectados por ZIKV de forma intraperitoneal.⁹

Bell et al. observaron en 1972 cómo el virus es capaz de infectar tanto neuronas como células gliales, produciendo inclusiones citoplasmáticas en ellas. Los flavivirus interaccionan con el proceso de autofagia impidiendo que éste se lleve a cabo correctamente hasta el final, favoreciendo así la replicación viral en las inclusiones citoplasmáticas. Este proceso ha sido observado en fibroblastos infectados de forma experimental por ZIKV. Hay ciertas proteínas relacionadas con el proceso de autofagia (UVRAG-UltraViolet irradiation Resistance Associated Gen- y Beclin-1), que también se encargan de la regulación de los centrosomas. Esto podría explicar el mecanismo por el cual el ZIKV produce microcefalia, ya que se ha demostrado experimentalmente que el aumento en el número de centrosomas durante el proceso de desarrollo neuronal cerebral en ratones es capaz de producirla.^{9, 11}

ZIKV ha sido detectado en la placenta y el líquido amniótico de dos mujeres cuyos bebés nacieron con microcefalia y en la sangre, cerebro y retinas de recién nacidos microcéfalos, lo que sugiere que el virus es capaz de transmitirse de forma vertical.¹²

En 2016 Cugola et al.¹² utilizaron la cepa ZIKV^{BR} en un estudio realizado con ratones, células neuroprogenitoras corticales humanas y sistemas de cultivo tridimensionales. Los ratones nacidos de hembras infectadas tenían crecimiento intrauterino retardado, una gran cantidad de ARN viral en el cerebro (mayor que en otros órganos) y malformaciones corticales. Observaron también un incremento de la apoptosis celular en células neuroprogenitoras humanas infectadas, demostrando que el ZIKV^{BR} desregula diferentes genes asociados con la autofagia y la apoptosis. Utilizando organoides de primates en los experimentos, dedujeron que el ZIKV^{BR} podría haber experimentado modificaciones adaptativas en las células humanas. Además, sugieren que la ausencia de malformaciones en algunos bebés nacidos de mujeres infectadas podría deberse a diferencias genéticas y concluyen que la

microcefalia es un rasgo distintivo del último linaje asiático de ZIKV, que se originó en el Pacífico y ahora se está extendiendo en América del sur y América central.

A principios de 2017, Faizan et al.¹³ han descrito el posible mecanismo molecular tras la microcefalia inducida por ZIKV, basándose en los resultados de diferentes investigaciones. Proponen que la transmisión materno-fetal sucede a través de la infección de macrófagos y citotrofoblastos placentarios. Una vez en el feto, la entrada del ZIKV a las células neuroprogenitoras estaría mediada por el receptor de superficie AXL, que se encuentra sobreexpresado en las células cerebrales humanas en desarrollo, volviéndolas particularmente vulnerables a la infección por ZIKV. El ARN viral se replicaría y se uniría a receptores TLR3 (Toll-Like Receptor 3) provocando su hiperactivación, lo que alteraría la expresión de 41 genes responsables de la diferenciación de células neuroprogenitoras. En definitiva, la infección por ZIKV alteraría la regulación de genes asociados con la respuesta inmune, el ciclo celular, la diferenciación y la apoptosis en las células progenitoras neuronales, dando lugar a distintas malformaciones neurológicas.

4.2. Alteraciones intracraneales asociadas a infección congénita por ZIKV objetivadas mediante técnicas de neuroimagen

Tanto mediante RMN (Resonancia Magnética Nuclear) como mediante TC (Tomografía Computerizada), las calcificaciones parenquimatosas son los hallazgos intracraneales más comunes en niños que han sufrido infección congénita por ZIKV, habiendo sido reportadas en casi todos los pacientes afectados. Estas calcificaciones se localizan principalmente en el límite entre la sustancia blanca cortical y subcortical de los lóbulos frontales y se asocian frecuentemente con otras alteraciones del desarrollo cortical (patrón giral simplificado con paquigiria o polimicrogiria).

Otras alteraciones que se observan frecuentemente son ventriculomegalia, agrandamiento de la cisterna magna, agenesia o hipoplasia del cuerpo calloso e hipoplasia del cerebelo y tronco del encéfalo. Estas últimas se visualizan mejor mediante RMN.^{14,15}

Recientemente se han reportado anomalías cerebrales en 13 niños afectados de infección congénita por ZIKV pero sin microcefalia congénita. Esto sugiere que puede haber un amplio espectro de hallazgos asociados a la infección congénita por ZIKV y que hasta ahora solo se conocen las manifestaciones más graves.¹⁵

4.3. Estudios sobre la posible asociación entre la infección congénita por ZIKV y la microcefalia

França et al.¹⁶ revisaron en el año 2016 a 1501 recién nacidos en Brasil sospechosos de microcefalia, de los cuales 899 fueron descartados y los restantes 602 fueron clasificados como casos definitivos (76), muy probables (54), moderadamente probables (181) y algo probables (291) de haber sufrido infección por ZIKV. Los casos descartados resultaron tener perímetros craneales mayores y presentaron menor mortalidad perinatal que el resto de los cuatro grupos. Sin embargo, uno de cada 5 casos definitivos o probables de infección por ZIKV resultaron tener perímetros craneales normales, por lo que los autores sugieren que no es correcto equiparar la infección congénita por ZIKV con la microcefalia. Destacan también la presencia de otras anomalías cerebrales en bebés que nacieron sin microcefalia.

Brasil et al.¹⁷ realizaron el seguimiento del embarazo de una cohorte de mujeres que habían presentado un rash cutáneo, en Rio de Janeiro (2015-2016). Se obtuvieron resultados de 125 mujeres positivas para infección por ZIKV (3% presentaron al mismo tiempo infección por Chikungunya) y 61 negativas para la misma (42% infectadas por Chikungunya). A pesar de que las tasas de muerte fetal fueron iguales en ambos grupos (este resultado podría estar sesgado por la presencia de infección por Chikungunya en un alto porcentaje de las mujeres negativas), los hallazgos anormales (clínicos o de neuroimagen) fueron significativamente mayores en los hijos de las mujeres con resultado positivo para infección por ZIKV (42% vs 5.3%), independientemente del trimestre en el que sucedió la infección. Sólo 4 casos (3.4% de los hijos de madres positivas) presentaron microcefalia, de los cuales 2 eran microcefalias desproporcionadas y habían nacido de madres infectadas en el primer trimestre. Otros hallazgos como la muerte fetal, las calcificaciones cerebrales y la restricción del crecimiento fetal se dieron con mayor frecuencia.

El informe preliminar de un estudio de cohortes realizado en la Guayana Francesa en 2016 aporta resultados similares (asocia la infección por ZIKV durante el embarazo a afectación del SNC fetal y fallecimiento fetal intrauterino) pero sugiere que estos hallazgos suceden principalmente cuando la infección ocurre durante el primer y el segundo trimestre del embarazo. El estudio se basó en la realización de ecografías fetales a 301 mujeres con infección confirmada por ZIKV y 399 mujeres negativas para la misma. El número total de fetos con afectación del SNC fue mayor en las mujeres infectadas, con un RR (Riesgo Relativo) de 2.11 (IC del 95% [1.18-4.13]). También fueron significativamente mayores las anomalías del cuerpo calloso y la presencia de hiperecogenicidades cerebrales. En cuanto a la microcefalia, se observó un mayor riesgo en el grupo de madres infectadas, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. En este estudio se analizó también la transmisión vertical del ZIKV en el grupo de mujeres infectadas, que fue del 10.9%.¹⁸

Los resultados preliminares de un estudio de casos-control realizado en hospitales públicos de Recife (Brasil) entre enero y mayo de 2016 aportan datos a favor de la asociación entre la infección congénita por el virus del Zika y la epidemia de microcefalia. En dicho estudio se reclutaron 32 casos (neonatos con microcefalia) y 62 controles (neonatos sin microcefalia). Aunque las madres de los casos tenían un mayor porcentaje de infección por ZIKV en comparación con las madres de los controles (80% vs 64%), esta diferencia no era estadísticamente significativa. Sin embargo, la diferencia se volvía significativa en el caso de la infección de los recién nacidos, donde el 41% de los casos y ninguno de los controles tenían infección por ZIKV, con una OR de 55.5 (IC del 95%: 8.6-∞) para los casos con microcefalia, y una OR de 113.3 (IC DEL 95%: 14.5-∞) para los casos que además presentaban anormalidades cerebrales detectadas mediante TC. También fue significativamente mayor la proporción de casos pequeños para la edad gestacional.¹⁹

Resultados similares aporta un estudio ecológico realizado entre 2013 y 2015 con datos de la epidemia por ZIKV en la Polinesia Francesa. Este estudio sostiene que la infección por el virus del Zika durante el primer trimestre del embarazo aumenta en un 1% la probabilidad de microcefalia en el recién nacido, siendo la razón de riesgo en este caso de 53.4 (IC 95%: 6.5-106.1).²⁰

Tabla 1. Agrupación de los resultados principales de los estudios analizados

Año de realización	Lugar de realización	Tipo de estudio	Resultados principales
2016	Brasil	Serie de casos	<p>Mayor mortalidad perinatal y menor perímetro craneal en los casos</p> <p>1/5 casos con perímetro craneal normal</p>
2015-2016	Rio de Janeiro, Brasil	Cohortes	<p>Mayor nº de anomalías en hijos de mujeres positivas - Independiente del trimestre</p> <p>Solo 4 hijos de mujeres positivas con microcefalia (3.4%)</p> <p>2/4 microcefalia desproporcionada - infección en el 1º trimestre</p>
2016	Guayana Francesa	Cohortes	<p>Mayor nº de fetos con afectación del SNC en mujeres infectadas, RR 2.11 - 1º y 2º trimestre principalmente</p> <p>Mayor riesgo de microcefalia en el grupo de mujeres infectadas, no estadísticamente significativo</p>
2016	Recife, Estado de Pernambuco, Brasil	Casos-control	<p>41% de casos y ningún control con infección por ZIKV:</p> <p>-OR 55.5 para microcefalia e infección por ZIKV</p> <p>-OR113.3 para 7 casos con anomalías cerebrales en TC</p>
2013-2015	Polinesia Francesa	Ecológico	<p>Infección por ZIKV en el 1º trimestre aumenta 1% la probabilidad de microcefalia , razón de riesgo 53.4</p>

Krauer et al.²¹ han publicado recientemente (Enero de 2017) una revisión sistemática que reúne suficiente evidencia para afirmar que el virus del Zika genera anomalías congénitas cerebrales. Los autores estructuran la revisión en base a un marco de causalidad sobre la relación entre la infección por ZIKV y las anomalías congénitas cerebrales, diseñado por ellos mismos a partir de los criterios de Bradford Hill. El marco de causalidad se estructura en diez dimensiones (temporalidad, plausibilidad biológica, fuerza de asociación, explicaciones alternativas, cesación, relación dosis-respuesta, experimentos en animales, analogía, especificidad y consistencia) de las cuales ocho (todas salvo relación dosis-respuesta y especificidad) se cumplen en más de la mitad de los estudios que revisaron.

Las conclusiones de la revisión de Krauer et al. se asemejan a las publicadas por Rasmussen et al.²² en mayo de 2016, que también utilizaron diferentes criterios de causalidad (Criterios de Shepard y Criterios de Bradford Hill) en su revisión.

4.4. Otras alteraciones congénitas relacionadas con la infección por ZIKV

En diciembre de 2016 la CDC (Centers for Disease Control and Prevention) publicó el informe de una serie de casos evaluados en Brasil (Pernambuco y Ceara) entre octubre del 2015 y octubre del 2016.²³

Se trata de 13 bebés que sufrieron infección congénita por ZIKV (todos dieron positivo en las pruebas de detección de IgM específica para el virus) y no desarrollaron microcefalia durante el embarazo (las circunferencias occipitofrontales al nacer variaron de 0.3 a -2 SD de la media para el sexo y la edad gestacional).

A pesar de no presentar microcefalia al nacimiento, todos los bebés tenían anomalías cerebrales en los estudios de neuroimagen similares a las observadas en otros estudios^{14,15,23} (calcificaciones subcorticales, disminución del volumen cerebral, ventriculomegalia, malformaciones corticales). Además, 11 de los 13 bebés terminaron desarrollando microcefalia posnatal, debido a una disminución de la tasa de crecimiento de la cabeza.

Entre las alteraciones que presentaron, destacamos las siguientes:

- 3 bebés nacieron con displasia de cadera, siendo en 1 de los casos bilateral por padecer el bebé artrogriposis.

- 3 tenían anormalidades corioretinianas.
- 6 bebés presentaron desproporción craneofacial y 3 piel redundante en el cuero cabelludo.
- 7 bebés fueron diagnosticados de epilepsia.
- 10 bebés padecieron disfagia.
- Todos los bebés tenían cierto grado de hipertonía; 12 presentaron signos piramidales, extrapiramidales y distonía. 1 tuvo hemiparesia bilateral y otro hemiparesia espástica. No se evidenciaron movimientos voluntarios de las manos en 9 bebés, que además presentaron reflejo de prensión.

Al contrario de lo observado en otros estudios, todos los bebés del estudio tuvieron un peso adecuado para la edad gestacional.^{17,19,23}

5. DISCUSIÓN

Aunque no se conoce con certeza el nivel de transmisión materno-fetal de la infección por ZIKV, ya es un hecho que el virus del Zika puede ser transmitido de forma vertical. Hasta el momento contamos con los resultados preliminares del estudio de cohortes realizado en la Guayana Francesa, que estima una probabilidad de transmisión del 10.9 %.^{12,18}

En cuanto a los trimestres del embarazo en los que hay mayor riesgo para el feto, dos de los estudios analizados coinciden en que la susceptibilidad es mayor en el 1° o 2° trimestres del embarazo,^{18,20} mientras otro refiere no encontrar diferencias significativas en base al trimestre en el que sucede la infección.¹⁷ Este último dato hay que considerarlo con prudencia, teniendo en cuenta que el resultado podría estar sesgado por la presencia de infección por Chikungunya en un alto porcentaje (42%) de las mujeres que testaron negativas para infección por virus del Zika.

El tropismo del virus por el tejido cerebral también ha sido demostrado^{9,12} y los estudios de neuroimagen aportan suficiente evidencia para afirmar que el virus del Zika genera diversas anomalías intracraneales (principalmente calcificaciones parenquimatosas), que pueden aparecer tanto en presencia como en ausencia de microcefalia fetal.^{14,15,16}

El mecanismo fisiopatológico detrás de la microcefalia por infección por ZIKV no se conoce en su totalidad, pero empiezan a proponerse diferentes mecanismos para explicarlo basándose en los resultados de las investigaciones que se han realizado: interacción con el proceso de autofagia, desregulación de los centrosomas, interacción con varios genes relacionados con la apoptosis y otros procesos celulares, etc., que finalmente darían lugar a malformaciones neurológicas.^{9,12,13}

Tal como se muestra en la **Tabla 1** (Resultados), tres estudios analizados aportan resultados significativos para la asociación entre la infección por ZIKV en la mujer embarazada y el desarrollo de alteraciones cerebrales en el feto (uno de ellos estima un RR de 2.11 para infecciones durante el 1° y 2° trimestre de embarazo).

Sin embargo, ninguno de los tres estudios aporta datos que permitan equiparar la infección por ZIKV al desarrollo de microcefalia, ya que esta es mucho más

infrecuente que el resto de anomalías detectadas, no llegando a adquirir en algunos casos un nivel estadísticamente significativo.^{16,17,18}

En contraposición tenemos los resultados de dos estudios que relacionan claramente la infección por ZIKV al desarrollo de microcefalia fetal, estableciendo una razón de riesgo muy similar entre ellos (55.5. y 53.4).^{19,20} En concreto, el estudio ecológico realizado en la Polinesia Francesa estima que el riesgo de desarrollar microcefalia fetal aumenta un 1% en mujeres infectadas por ZIKV durante el primer trimestre del embarazo.²⁰

Estas diferencias podrían ser explicadas por la existencia de diferentes linajes de ZIKV. Concretamente, Cugola et al. sugieren que la microcefalia es un rasgo distintivo del último linaje asiático de ZIKV, que es el que se ha extendido por América del sur y central.¹²

Es importante señalar también que existe la posibilidad de que niños que nacen con perímetros craneales normales desarrollen de manera posnatal microcefalia, tal como se demuestra en una serie de casos de 13 niños con infección congénita por ZIKV que nacieron sin microcefalia. Este hecho demuestra la importancia de realizar estudios de neuroimagen y un estrecho seguimiento de los niños expuestos al virus del Zika en el periodo prenatal.²³

Además, diversos estudios han demostrado que las alteraciones congénitas asociadas a la infección por el virus del Zika no se limitan a la microcefalia. Entre otras alteraciones que pueden presentar estos niños se encuentran las siguientes: artrogriposis, displasia de cadera, anomalías corioretinianas, epilepsia, disfagia, hemiparesia, hipertensión,²³ restricción del crecimiento fetal^{17,19} y un mayor riesgo de mortalidad perinatal.^{16,17} La restricción del crecimiento fetal ha sido evidenciada también en ratones infectados.¹²

A pesar de haber sido observadas en varios estudios, todavía no existe información suficiente para poder describir de forma detallada el espectro clínico completo de la infección congénita por ZIKV y establecer el riesgo de que cada una de las alteraciones mencionadas suceda.

Tanto los estudios hasta ahora mencionados como las conclusiones de dos revisiones sistemáticas recientes basadas en diferentes criterios de causalidad (criterios de

causalidad de Bradford Hill^{21,22} y criterios de Shepard²²), sugieren que existe una relación de causalidad entre la infección por el virus del Zika en la mujer embarazada y el desarrollo de diversas alteraciones del sistema nervioso en el feto. Es importante matizar que dichas alteraciones no se reducen exclusivamente a la microcefalia y que por tanto, la infección por ZIKV abarca un espectro de alteraciones mayor al que se creyó en un principio.

6. CONCLUSIONES

Se ha demostrado que el virus del Zika es un virus neutrópico con capacidad de desregular diferentes procesos celulares y genéticos en las células neuroprogenitoras infectadas, dando lugar a malformaciones neurológicas.

La transmisión vertical del virus del Zika parece ser mayor en infecciones adquiridas en el 1º o 2º trimestres del embarazo y se ha asociado a restricción del crecimiento fetal, aumento de la mortalidad perinatal y un conjunto de alteraciones congénitas del sistema nervioso, entre las que se encuentra la microcefalia.

Por tanto, no es correcto equiparar la infección congénita por virus del Zika y la microcefalia, ya que esta no es más que uno de los diversos síntomas que forman parte del síndrome del ZIKV congénito.

Es importante recalcar que la ausencia de microcefalia al nacimiento no excluye la infección congénita por ZIKV ni la presencia de otras anomalías cerebrales, por lo que es importante realizar estudios de neuroimagen y un estrecho seguimiento de los niños expuestos al virus del Zika durante la gestación.

Se necesitan más estudios para describir en detalle el espectro clínico de la infección congénita por el virus del Zika y establecer el nivel riesgo que existe de desarrollar cada una de las alteraciones descritas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Medin CL, Rothman AL. Zika Virus: The Agent and Its Biology, With Relevance to Pathology. Arch Pathol Lab Med. [Internet]. Ene 2017 [citado 12 Feb 2017]; 141(1): 33-42. Disponible en: http://www.archivesofpathology.org/doi/10.5858/arpa.2016-0409-RA?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed&code=coap-site
2. EMEI: Epidemiología Molecular de Enfermedades Infecciosas [Internet]. EMEI; 2012 [citado 12 Feb 2017]. Flavivirus. Disponible en: <http://epidemiologiamolecular.com/flavivirus/>
3. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e igualdad [Internet]. Red Nacional de Vigilancia epidemiológica; 2016 [citado 12 Feb 2017]. Protocolo de Vigilancia de la Enfermedad por virus Zika. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/DocsZika/ProtocoloVigilanciaZIKA_11.02.2016.pdf
4. Brito CA, Cordeiro MT. One year after the Zika virus outbreak in Brazil: from hypotheses to evidence. Rev Soc Bras Med Trop [Internet]. Sept- Oct 2016 [citado 12 Feb 2017]; 49(5):537-43. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822016000500537&lng=en&nrm=iso&tlng=en
5. OMS: Organización Mundial de la Salud [Internet]. OMS; 2016 [citado 12 Feb 2017]. Preguntas y respuestas sobre el virus de Zika y sus complicaciones [9 pantallas]. Disponible en: <http://www.who.int/features/qa/zika/es/>
6. WHO: World Health Organization [Internet]. WHO; 2017 [citado 12 Feb 2017]. Situation report. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/253604/1/zikasitrep20Jan17-eng.pdf?ua>

7. OMS: Organización Mundial de la Salud [Internet]. OMS; 2015[citado 12 Feb 2017]. Microcefalia-Brasil [1 pantalla]. Disponible en: <http://www.who.int/csr/don/15-december-2015-microcephaly-brazil/es/>
8. Schuler-Faccini LS, Ribeiro EM, Feitosa IM, Horovitz DD, Cavalcanti DP, Pessoa Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly - Brazil, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2016 [citado 12 Feb 2017]; 65(3): 59-62. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6503e2.htm>
9. Liuzzi G, Puro V, Lanini S, Vairo F, Nicastri E, Capobianchi MR et al. Zika virus and microcephaly: is the correlation causal or coincidental?. New Microbiol. [Internet]. 10 Mzo 2016 [citado 12 Feb 2017]; 39(2): 83-85. Disponible en: http://www.newmicrobiologica.org/PUB/allegati_pdf/2016/2/83.pdf
10. CDC: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. USA; 2016 [citado 12 Feb 2017]. Datos sobre la microcefalia [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/ncbddd/spanish/birthdefects/microcephaly.html>
11. Tetro JA. Zika and microcephaly: causation, correlation, or coincidence?. Microbes Infect. [Internet]. Mzo 2016 [citado 12 Feb 2017]; 18(3): 167-8. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1286457916000083>
12. Cugola FR, Fernandes IR, Russo FB, Freitas BC, Dias JL, Guimarães KP et al. The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. Nature [Internet]. 9 Jun 2016 [citado 12 Feb 2017]; 534(7606): 267-71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4902174/pdf/nihms784700.pdf>
13. Faizan MI, Abdullah M, Ali S, Naqvi IH, Ahmed A, Parveen S. Zika Virus-Induced Microcephaly and Its Possible Molecular Mechanism. Intervirology [Internet]. 2016 [citado 12 Feb 2017]; 59(3):152-8. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/452950>
14. de Fatima Vasco Aragao M, van der Linden V, Brainer-Lima AM, Coeli RR, Rocha MA, Sobral da Silva P et al. Clinical features and neuroimaging (CT and

MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ* [Internet]. 13 Abr 2016 [citado 12 Feb 2017]; 353:i1901. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/bmj/353/bmj.i1901.full.pdf>

15. Zare Mehrjardi M, Poretti A, Huisman TA, Werner H, Keshavarz E, Araujo Júnior E. Neuroimaging findings of congenital Zika virus infection: a pictorial essay. *Jpn J Radiol* [Internet]. 10 Ene 2017 [citado 12 Feb 2017]; 1-6. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11604-016-0609-4>

16. França GV, Schuler-Faccini L, Oliveira WK, Henriques CM, Carmo EH, Pedi VD et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *Lancet* [Internet]. 27 Ago2016 [citado 12 Feb 2017]; 388(10047): 891-7. Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)30902-3/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)30902-3/fulltext)

17. Brasil P, Pereira JP, Moreira ME, Ribeiro Nogueira RM, Damasceno L, Wakimoto M et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. *N Eng J Med* [Internet]. 5 Dic 2016 [citado 12 Feb 2017]; 375(24): 2321- 34. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1602412>

18. Pomar L, Malinger G, Benoist G, Carles G, Ville Y, Rousset D et al. Association between Zika virus foetopathy: a prospective cohort study in French Guiana. Preliminary report. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 12 Ene 2017 [citado 12 Feb 2017]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.17404/abstract>

19. de Araújo TV, Rodrigues LC, de Alencar Ximenes RA, de Barros Miranda-Filho D, Montarroyos UR, de Melo AP et al. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. Dic 2016 [citado 12 Feb 2017]; 16 (12): 1356-63. Disponible en: [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099\(16\)30318-8.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099(16)30318-8.pdf)

20. Ruiz-Canela Cáceres J, García Vera C. La infección por Zika en el primer trimestre aumenta el riesgo de microcefalia fetal. *Evid Pediatr* [Internet]. 2016

[citado 12 Feb 2017]; 12:41. Disponible en: http://archivos.evidenciasenpediatria.es/files/41-12791-RUTA/AVC_41.pdf

21. Krauer F, Riesen M, Reveiz L, Oladapo OT, Martínez-Vega R, Porgo TV et al. Zika Virus Infection as a Cause of Congenital Brain Abnormalities and Guillain-Barre Syndrome: Systematic Review. PLOS Med [Internet]. 3 Ene 2017 [citado 12 Feb 2017]; 14(1):e1002203 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5207634/pdf/pmed.1002203.pdf>

22. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects- Reviewing the Evidence for Causality. N Engl J Med [Internet]. 19 May 2016 [citado 12 Feb 2017]; 374(20):1981-7. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMsrl604338>

23. Van der Linden V, Pessoa A, Dobyns W, A. Barkovich AJ, van der Linden Júnior H, Rolim Filho EL et al. Description of 13 Infants Born During October 2015-January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth - Brazil. MMWR Morb Mortal Wkly Rep[Internet]. 2016 [citado 12 Feb 2017]; 65(47):1343-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.16/mmwr.mm6547e2>.